Lane Medical Library

INSTITUT DE PHARMACOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE BALE
Prof. Dr A. JAQUET

Sur la „Coramine“

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle pour l'obtention au grade de Docteur en Médecine

PAR

JEAN-SÉBASTIEN CART
de Morges (Vaud)
Médecin diplômé de la Confédération

LAUSANNE
IMPRIMERIE DU LÉMAN, S. A., CAROLINE, 12
1925

INSTITUT DE PHARMACOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE BALE
Prof. Dr A. JAQUET

Sur la „Coramine"

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle
pour l'obtention au grade de Docteur en Médecine

PAR

JEAN-SÉBASTIEN CART
de Morges (Vaud)
Médecin diplômé de la Confédération

LAUSANNE
IMPRIMERIE DU LÉMAN, S. A., CAROLINE, 12
1925

Travail agréé comme thèse de doctorat par la Faculté de médecine de Bâle et imprimé sur le préavis favorable du Prof. A. Jaquet.

Bâle, le 20 mai 1925.

Le Doyen de la Faculté de médecine,

Prof.-Dr **R. Dœrr.**

Le présent travail a été effectué dans les laboratoires de l'Institut de pharmacologie de l'Université de Bâle et ceux du Sanatorium « La Charmille », à Riehen, sous la direction du Professeur Dr A. Jaquet.

Je tiens à lui exprimer ici ma grande reconnaissance pour tout l'intérêt qu'il m'a témoigné et pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de me donner au cours de ces recherches.

Jean-Sébastien CART

Riehen-Bâle, 1924-1925.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/surlacoramine0000jean

Sur la „ Coramine “

La fréquence de l'emploi du camphre en thérapeutique et de son administration par voie parentérale ayant considérablement augmenté depuis quelque dix ans, les chimistes se sont donné pour tâche de découvrir un corps ayant des propriétés analeptiques semblables, sans en avoir les inconvénients.

En effet, pratiquement insoluble dans l'eau, le camphre nécessite pour véhicules l'huile ou l'éther, corps à résorbtion inconstante, ce qui rend le dosage du médicament incertain. Notons aussi son action indésirable — capricieuse il est vrai — sur le psychisme.

Un des principaux corps synthétiques à propriétés analeptiques, c'est la Coramine, soit un amide aromatique : la nicotyl-diéthylamide

$$(C_5H_4N).CO.N(C_2H_5)_2$$

fabriquée et mise dans le commerce par la Société pour l'industrie chimique à Bâle (CIBA).

C'est un liquide huileux, jaunâtre, à odeur « sui generis », à goût presque nul en solution aqueuse.

Chez les animaux poikilothermes (grenouilles) après une injection de Coramine dans le sac lymphatique thoracique, à dose moyenne de cinq centigrammes par kilo d'animal, nous observons un stade de narcose, précédé d'une courte période d'agitation, produite vraisemblablement par la douleur de l'injection. A dose de un gramme par kilo d'animal, la narcose apparaît également, mais suivie d'une période de convulsions toniques et cloniques. Des doses plus fortes provoquent la mort précédée de narcose, sans apparition de phénomènes convulsivants.

Chez les homéothermes (cobayes et lapins) en injection sous-cutanée ou intraveineuse à dose moyenne de dix à quinze centigrammes par kilo d'animal, la Coramine produit une exagération des réflexes, des phénomènes d'excitation sexuelle chez les mâles, et parfois un trémor généralisé. A des doses plus fortes, trente centigrammes par kilo d'animal, interviennent du trismus et de l'opisthotonos, des

convulsions, toniques et cloniques, et finalement la mort par arrêt de la respiration.

Les qualités analeptiques de la Coramine se traduisent sur le cœur de la grenouille examiné « in situ » par une augmentation de la diastole, suivant une légère diminution de la fréquence des pulsations. Le cœur semble agrandi et se contracter mieux. Le lapin réagit à la Coramine par une augmentation de la pression sanguine et une accélération du rythme respiratoire. Tous faits observés et relatés tant par Lagier, Faust et Uhlmann dans leurs travaux, que par nous.

A la lecture des travaux soit de Faust, soit d'Uhlmann nous avons quelque peine à nous rendre compte de l'action de la Coramine. Les protocoles d'expérience sont trop résumés et les graphiques des instruments enregistreurs nous montrent un moment trop court de l'expérience pour que nous puissions nous rendre exactement compte de l'expérience dans son ensemble.

Lagier est plus détaillé dans ses protocoles où nous constatons que l'effet de la Coramine sur la pression sanguine à dose non toxique est minime et passager, et ne devient manifeste qu'avec l'apparition de phénomènes toxiques.

L'expérience I de Lagier sur le lapin injecté à fréquentes reprises de doses faibles — 2-4 mgr. par kilo d'animal — nous montre à chaque injection une augmentation de la pression légère et peu durable et un état subconvulsif se manifestant en même temps que la pression augmente sensiblement.

Dans l'expérience II de Lagier où le lapin reçoit la Coramine à la dose de 2 centigrammes par kilo le résultat est le même. A dose thérapeutique l'effet est médiocre ou nul sur la pression sanguine ou la fréquence du pouls, qui ne réagissent qu'au moment où apparaissent les convulsions.

On injecte d'emblée dans l'expérience III de Lagier une dose de 10 centigrammes par kilo d'animal. La pression augmente d'environ 8-10 % durant 6 minutes. Une deuxième injection porte à 20 centigrammes au total la dose de Coramine injectée et détermine un tétanos, puis l'animal reste flasque et apnéique. Ensuite le pouls s'accélère ; la pression baisse sans que des injections subséquentes puissent la relever.

Dans les travaux d'Uhlmann, de Faust, il est fait mention de convulsions, toniques et cloniques, de crampes pou-

vant cesser ou mener à la mort, sans que nous puissions les situer à leur place exacte au cours d'un protocole d'expérience.

On ne peut employer en thérapeutique une substance analeptique à dose donnant des convulsions.

Du reste, pour juger de la valeur d'un analeptique il ne suffit pas que ce corps relève la tension de l'animal normal, car cet effet peut-être le résultat de différentes causes et non pas uniquement d'une activité analeptique sur le cœur et les vaisseaux, spécialement quand il s'agit d'un corps à propriétés convulsivantes.

Pour pouvoir dire qu'un corps est véritablement un analeptique, il faut que ce corps soit capable de relever l'action d'un cœur affaibli.

Lagier s'est nettement rendu compte de la chose et a cherché à déterminer l'action de la Coramine sur un cœur affaibli par un choc opératoire.

Expérience V de Lagier : Lapin anesthésié à l'éther. Extirpation des deux reins. Suture de la plaie.

La pression est abaissée approximativement de 50 %. Trois injections, au total 6,18 centigrammes de Coramine par kilo d'animal, ramènent la pression à ce qu'elle était avant le choc opératoire.

Uhlmann indique quelques expériences dans lesquelles ayant affaibli le cœur de la grenouille isolé, par de l'hydrate de choral, il administre ensuite de la Coramine. Il ne donne pas de procès-verbal de l'expérience, mais des courbes où l'action du cœur affaibli se relève. Il est difficile de tirer de ces expériences sur le cœur isolé des conclusions valables pour l'animal intact, les conditions étant par trop différentes.

D'autre part, il ne suffit pas de constater que la substance dont on veut déterminer l'activité est capable de relever la fonction affaiblie, mais il est nécessaire de se rendre compte quelle est son activité par rapport à d'autres corps à action analogue dont l'activité est connue, tel, dans l'occurence, le camphre.

Pour arriver à obtenir quelques données sur les activités respectives de la Coramine et du camphre, nous avons entrepris une série d'essais. Les recherches de Ming nous donnent un point de repère précieux sur ce qui concerne l'activité du camphre sur le cœur de grenouille affaibli par l'hydrate de chloral.

Dans le même ordre d'idées nous avons commencé par administrer de l'hydrate de chloral jusqu'à ce qu'une dé-

pression de l'activité cardiaque devienne manifeste. Cette administration n'est pas sans exiger un certain doigté, car il faut, d'une part, que la dose soit suffisante pour avoir une action dépressive et, d'autre part, il faut se garder de pousser l'intoxication à l'extrême.

Quand nous parvenons à l'état de dépression voulu, nous administrons la Coramine et, après un temps suffisant pour que son action aie pu se faire sentir, nous donnons du camphre, sous la forme de l'émulsion employée par Ming.

Dans les 21 expériences valables, soit effectuées « lege artis » sur l'animal ayant reçu la dose nécessaire d'hydrate de chloral, nous constatons que :

dans 13 cas la Coramine n'a exercé aucune influence manifeste, alors que la réaction au camphre l'était ;

dans 4 cas l'influence de la Coramine a été nulle alors que celle du camphre était indistincte ;

dans 4 cas enfin l'influence et de la Coramine et du camphre a été nulle.

Nous donnons ici le relevé « in extenso » d'un de nos protocoles d'expérience.

Rana esculenta ♀ *Poids 27 grammes.*

12 h. 00 min.	Hydrate de chloral 5 %	0,3 cc.
15 h. 10 min.	Pulsations en 60"	11
15	Coramine 0,05 cc. =	0,0125
16	Pulsations en 60"	11
18		11
25		10
35		9
39		10
44		8
50		7
16 h. 00 min.		7
05	Camphre en émulsion à 5 %	0,3 cc. = 0,015 g.
06	Pulsations en 60"	6
08		7
16		7
26		9
28		10
33		12
43		12
17 h. 10 min.		12

Interruption de l'expérience.

	Poids de la grenouille	Chloral		Coramine		Camphre	
		Dose	Puls. cardiaq.	Dose	Puls. cardiaq.	Dose	Puls. cardiaq.
	Grammes						
1.	30	0,025	8	0,1	8	0,0075	10
2.	40	0,045	10	0,025	8	0,01	9
3.	42	0,040	5	0,1	5	0,01	7
5.	35	0,025	13	0,15	1	0,01	3
7.	22	0,015	8	0,075	3	0,075	10
8.	25	0,02	10	0,075	6	0,075	3
9.	38	0,03	5	0,1	1	0,01	2
10.	38	0,035	9	0,1	3	0,01	5
11.	35	0,025	14	0,1	6	0,01	15
15.	50	0,035	10	0,125	3	0,015	5
16.	40	0,03	10	0,125	5	0,02	7
17.	54	0,035	12	0,25	4	0,015	6
18.	35	0,025	6	0,1	4	0,02	8
19.	43	0,03	13	0,1	7	0,025	6
20.	40	0,025	10	0,125	4	0,0175	5
22.	27	0,015	11	0,0125	7	0,015	12
24.	28	0,02	14	0,0125	9	0,010	10
25.	31	0,015	13	0,0125	6	0,015	5
26.	36	0,015	15	0,037	7	0,015	16
27.	30	0,02	20	0,0125	10	0,015	15
29.	42	0,025	11	0,025	7	0,015	15

Dans les expériences mentionnées ci-dessus nous pouvons constater que si la dose d'hydrate de chloral a été suffisante pour produire une dépression appréciable de l'activité cardiaque, on ne réussit pas avec de la Coramine administrée à dose moyenne de Lagier à relever cette activité, tandis que dans la plupart des cas une injection de camphre produit un relèvement notable et durable du nombre des pulsations et de leur intensité.

Dans certains cas où l'action du camphre est très faible ou peu manifeste, il faut admettre que le cœur a trop souffert de l'action de l'hydrate de chloral pour pouvoir être ranimé.

Mais, dans aucun cas, nous ne constatons une action de la Coramine là où le camphre s'est montré inefficace.

Lagier a éprouvé l'effet de la Coramine sur la tension artérielle préalablement déprimée artificiellement par le chloral.

Tension artérielle normale, 100 mm.

Injection de chloral, 0,5 par kilo d'animal en 5 doses, en 5 minutes.

Pression, 46 mm.

Sept injections de « Coramine » au total 0,156 par kilo d'animal en 9 minutes. Pression 33 mm.

Injection de 1 mgr. d'érythrophléine. Pression 38 mm.

Injection de 0,5 mgr. de chlorhydrate de strychnine. Pression 58 mm.

Injection de 5 gttes d'adrénaline à 1 $^{0}/_{00}$. Pression 96 mm.

Nous avons répété cette expérience :

Lapin de 2050 gr. 2 gr. d'urethane en injections sous-cutanées. Début de l'expérience 2,30 heures après. Pression 118 mm.

0,5 de chloral en 5 doses en 28 min. Pression 78 mm.

0,05 « Coramine ». Pression, 7 min. après, 55 mm.

0,9 cc. « Camphémol » = 0,09 Camphre en 3 doses. Pression, après 15 min., 74 mm.

Un deuxième point concerne l'activité de l'analeptique sur la respiration. Les expériences de Lagier, comme celles de Faust et d'Uhlmann, démontrent nettement que la Coramine agit énergiquement sur la respiration. Non seulement la fréquence, mais d'après les expériences de Faust le volume respiratoire augmente fortement sous l'influence de la Coramine.

Lagier et Uhlmann ont démontré en outre que la Coramine agit sur le centre respiratoire déprimé par la morphine.

Il est connu que la morphine exerce déjà à très petites doses une action déprimante sur la respiration, et les doses employées par Lagier et Uhlmann peuvent paraître suffisantes pour démontrer l'action analeptique de la Coramine.

Nous avons cependant cru qu'il était intéressant d'instituer quelques recherches complémentaires pour nous rendre compte de l'action de la Coramine sur la respiration d'un animal narcotisé en comparaison avec l'action exercée par le camphre.

Nous donnons ici le protocole « in extenso » de nos expériences. Nous nous sommes servis pour celles-ci du dispositif expérimental de Dreser.

Expérience I.

Lapin du poids de 2150 grammes.

Injection de 2,2 gr. d'uréthane à 14.15.

Trachéotomie. Canule dans la veine jugulaire. Animal attaché sur le plateau.

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
15,57	19 en 15 secondes	115 cmc.
58	20 15	120
16,01	20 15	130
16,02	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
07	19 15	125 cmc,
08	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
13	19 15	130 cmc.
14	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
18	18 15	140 cmc.
20	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
27	18 15	135 cmc.
16,28	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
32	16 15	120 cmc.
35	17 15	120
36	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
39	15 15	115 cmc.
40	16 15	120
41	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. de sol. 5 %.	
45	15 15	115 cmc.
47	15 15	120
	Le réflexe de la cornée est aboli.	
48	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. sol. 5 %.	
52	13 15	105 cmc.
53	13 15	105
55	13 15	105
56	Chloral intraveineux 0,1. 2 cmc. sol. 5 %.	
58	12 15	95 cmc.
59	12 15	92
17,00	Coramine 0,05 intraveineux. 2 cmc. sol. 2,5 %.	
02	12 15	87 cmc.
04	14 15	77
05	Coramine 0,025 intraveineux. 1 cmc. sol. 2,5 %.	
07	14 15	90 cmc.
10	13 15	90
17,11	Camphémol Ciba intraveineux 0,5 cmc.	
12	20 15	140 cmc.
15	17 15	95
18	16 15	87
19	Camphémol Ciba intraveineux 0,5 cmc.	
	Embolie gazeuse. Arrêt subit du cœur.	

Expérience II.

Lapin du poids de 3030 grammes.
Injection de 3,0 gr. d'uréthane à 1030.

Tracheotomie. Canule dans la veine jugulaire. Animal attaché sur le plateau.

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
11,48	10 en 15 secondes	142 cmc.
50	10 15	140
51	Chloral intraveineux 0.2. 2 cmc. sol. 10 %.	
55	17 15	250 cmc.
12,02	Chloral intraveineux 0,2. 2 cmc.sol. 10 %.	
06	18 15	225 cmc.
09	17 15	205
10	Chloral intraveineux 0,2. 2 cmc. sol. 10 %.	
13	11 15	135 cmc.
12,15	10 15	115
18	9 15	100
20	9 15	105
21	Coramine intraveineux 0,05. 2 cmc. sol. 2,5 %.	
25	11 15	105 cmc.
30	11 15	90
31	Coramine intraveineux 0,025. 1 cmc. sol. 2,5 %.	
35	14 15	100 cmc.
40	12 15	90
41	Camphémol Ciba intraveineux 0,2 cmc.	
42	23 15	160 cmc.
47	28 15	185
50	23 15	160
52	20 15	120
55	19 15	125
56	Camphémol Ciba intraveineux 0,2 cmc.	
57	30 15	180 cmc.
13,00	21 15	125
05	20 15	125

Expérience suspendue.

Expérience III.

Lapin du poids de 1980 grammes.

Injection de 2,0 gr. d'uréthane à 10.30.

Tracheotomie. Canule dans la veine jugulaire. Animal attaché sur le plateau.

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
11,59	15 en 30 secondes	225 cmc.
03	15 30	245
05	16 30	270
07	Chlorhydrate de morphine 0,04 intraveineux. 2 cmc. sol. 2 %.	

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
12,10	Respiration spontanée très rare, mouvements respiratoires faibles et isolés. Capacité indosable. Pouls 100. Respiration artificielle.	
12,15	Coramine intraveineux 0,05.	
17	Pas de respiration spontanée. Respiration artificielle. Pouls 110.	
20	Pas de respiration spontanée. Camphémol Ciba intraveineux 0,2 cmc.	
21	Réapparition de la respiration spontanée. Camphémol Ciba intraveineux 0,2 cmc.	
22	Reprise de la respiration spontanée.	
23	10 30	185 cmc.
25	Pouls 88. Bien frappé.	
12,26	3 30	70 cmc.
28	Camphémol intraveineux 0,2 cmc.	
29	9 30	140 cmc.
30	Camphémol intraveineux 0,2 cmc.	
31	50 30	460 cmc.
32	28 30	380 cmc.
34	14 30	235
37	10 30	195
39	Pouls irrégulier 110.	
	8 30	150

Expérience suspendue.

Expérience IV.

Lapin du poids de 2200 grammes.

Injection de 1,5 gr. d'uréthane à 14.30.

Trachéotomie. Canule dans la veine jugulaire. Animal attaché sur le plateau.

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
16,00	20 en 15 secondes	205 cmc.
02	17 15	175
05	18 15	160
08	18 15	180
10	18 15	200
16,11	Chlorhydrate de morphine 0,02. Intraveineux 1 cmc. sol. 2 %.	
13	10 15	90 cmc.
	Respiration régulière. Pouls 190.	
17	10 15	90 cmc.
	Pouls 164.	
19	Morphine 0,01.	

Heures	Respiration	Volume de l'air expiré.
21	8 en 15 secondes	82 cmc.
	Respiration régulière. Réflexe de la cornée faible.	
24	8 15	80 cmc.
25	Morphine 0,01. Pouls 192.	
27	9 15	75 cmc.
28	Morphine 0,01. Réflexe de la cornée présent.	
30	10 15	85 cmc.
32	Morphine 0,01.	
34	Morphine 0,02. Pouls 196.	
36	14 15	105 cmc.
38	14 15	100
41	12 15	85
42	Morphine 0,02.	
16,44	16 15	105 cmc.
45	16 15	120
48	Chlorhydrate de morphine 0,04. Réflexes présents.	
50	Morphine 0,04.	
52	17 15	95 cmc.
54	Morphine 0,04.	
55	17 15	50 cmc.
56	15 15	45
58	Coramine 0,05 intraveineux, soit 2 cmc. sol. 2,5 %.	
17,00	30 15	40 cmc,
01	25 15	40
02	31 15	30
	Respiration très superficielle.	
03	Camphémol Ciba 0,2 cmc.	
04	27 15	90 cmc.
05	26 15	120
	Convulsions.	
08	Violentes convulsions.	
10	32 15	85 cmc.
	Convulsions.	
17,17	Convulsions continues, faibles. Pouls 185.	
18	Respiration superficielle, très fréquente.	
24	Expérience suspendue.	

Dans les deux expériences effectuées sur le lapin déprimé par l'hydrate de chloral (Exp. I et II) nous constatons que la Coramine est restée sans effet, cependant que le « Camphémol Ciba » a considérablement relevé la respiration.

Dans la première expérience sur le lapin morphinisé (Exp. III) nous avons constaté après une injection massive intraveineuse de morphine 0,04 un arrêt total et persistant

de la respiration, tandis que le cœur continuait à battre. Nous avons été obligés d'établir la respiration artificielle par compression rythmée du thorax, mais au bout de cinq minutes la respiration spontanée ne s'étant pas encore rétablie nous avons injecté 0,05 de Coramine.

Cette injection restant sans effet, nous avons alors injecté 0,2 cmc. de Camphémol Ciba, à la suite de quoi la respiration spontanée s'est rétablie et a pris rapidement une grande ampleur.

Dans la deuxième expérience sur l'animal morphinisé (Exp. IV) la dose d'uréthane a été moindre que dans la première (Exp. III); et nous avons injecté la morphine non en dose massive mais réfractée.

Après avoir vu baisser, tant le volume que la fréquence de la respiration, nous voyons cette dernière se relever, tandis que le volume continue à baisser, et c'est au moment où la respiration est devenue tellement superficielle — au point qu'on ne peut noter le volume de l'air expiré — que nous avons injecté la Coramine.

Sous son influence, la fréquence des mouvements respiratoires s'est un peu relevée, mais le volume est resté le même. Ayant au bout de cinq minutes injecté 0,2 cmc. de Camphémol nous avons observé une réaction immédiate sur le volume de l'air expiré qui passa de 30 cmc. à 90 cmc. et 120 cmc., ainsi que sur la fréquence des mouvements respiratoires.

Ces deux séries d'expériences nous donnent l'impression très nette que tant en ce qui concerne l'action sur le cœur que celle sur la respiration, la Coramine ne peut être comparée au camphre.

Ces conclusions concordent avec celles du travail de Lagier, qui s'exprime en ces termes : « Le pouvoir analeptique et vaso-constricteur réel, mais pas très prononcé, permet de comparer ce corps (la Coramine) au camphre, à la strychnine et à la caféïne, mais il paraît être bien inférieur à ces trois médicaments. »

Malgré tout l'intérêt qu'il y aurait pour le médecin pratiquant à posséder un « camphre soluble », nous ne croyons pas que la Coramine soit le produit auquel on puisse attribuer cette épithète.

Il n'est pas impossible que l'action analeptique de la Coramine puisse trouver un emploi utile dans certaines affections accompagnées de dyspnée, mais cette question étant d'ordre purement clinique, cette étude ne rentre pas dans le cadre de ce travail.

Bibliographie

Lagier, E. — *Etude pharmacodynamique de la Nicotyldièthylamide.* Thèse du laboratoire de thérapeutique expérimentale de Genève. 1922.

Faust, Edwin-Stanton. Prof.-Dr. — *Ueber Pyridin-Beta-carbonsäure-diäethylamid (Coramin) und dessen Verwendung als Analepticum. — Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1924. N° 10.

Uhlmann, Fr. — *Uber Coramin (Pyridin-Beta-carbonsäurediäethylamid).* Eine neue campher-ähnlich wirkende Substanz (Aus dem Biolog. Institut der Gesellschaft für Chem.-Industrie in Basel). — *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin.* 43. Band. Heft 5-6.